

PROSTAGLANDIN E1 LIPO-PREPARATION

Publication number: JP4338334
Publication date: 1992-11-25
Inventor: KAMIO YOSHIHIRO; MIURA IKUFUMI; TSUCHIYA MIKAKO
Applicant: ASAHI CHEMICAL IND
Classification:
- **International:** **A61K9/107; A61K31/557; A61K47/24; A61P9/08; A61P9/12; A61K9/107; A61K31/557; A61K47/24; A61P9/00; (IPC1-7): A61K9/107; A61K31/557; A61K47/24**
- **European:**
Application number: JP19910135356 19910513
Priority number(s): JP19910135356 19910513

Report a data error here

Abstract of JP4338334

PURPOSE: To provide a prostaglandin E1 (PGE1) lipo-preparation having improved emulsion stability and containing PGE1, sesame oil as an oil base and a phospholipid containing lysophospholipid.
CONSTITUTION: The objective PGE1 lipo-preparation contains (A) PGE1, (B) an oil base consisting of sesame oil, preferably having a purity of $\geq 98\%$, especially $\geq 99.8\%$ as a glyceride and produced by removing impurities by steam distillation, column adsorption, etc., and (C) a phospholipid containing 0.1-5% lysophospholipid (e.g. lysophosphatidyl choline). The amounts of the components A and B are 0.0001-0.001W/V% and 5-50W/V%, respectively, and the weight ratio of C/B is 1/100 to 1/2. A higher fatty acid (e.g. oleic acid) may be added, as necessary, as an emulsifying assistant in an amount of 0.2-0.25W/V%. The preparation may be further incorporated with an emulsion stabilizer, a polymeric substance, an isotonicizing agent, an antioxidant, etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-338334

(43) 公開日 平成4年(1992)11月25日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/557	A B R	7252-4C		
9/107	E	7329-4C		
	C	7329-4C		
31/557	A B U			
47/24	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4 (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-135356	(71) 出願人	000222761 東洋醸造株式会社 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1
(22) 出願日	平成3年(1991)5月13日	(72) 発明者	神尾 佳弘 静岡県田方郡大仁町三福632-1
		(72) 発明者	三浦 郁文 静岡県田方郡大仁町三福143-3
		(72) 発明者	土屋 美賀子 静岡県田方郡大仁町御門5
		(74) 代理人	弁理士 小野 信夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 プロスタグランジンE₁リポ製剤

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 プロスタグランジンE₁ (PGE₁)、油基剤としてのゴマ油およびリノ型リン脂質を含むリン脂質を含有することを特徴とするPGE₁リポ製剤。

【効果】 本発明のPGE₁脂肪乳剤は優れた乳化安定性を有するので、貯蔵時に乳化粒子の粒子径が大きくなることはなく、血管拡張作用および降圧作用を有する安全なPGE₁製剤として使用することができる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロスタグランジンE₁、油基剤としてのゴマ油およびリゾ型リン脂質を含むリン脂質を含有することを特徴とするプロスタグランジンE₁リポ製剤。

【請求項2】 リゾ型リン脂質が、リゾレシチンである請求項1記載のプロスタグランジンE₁リポ製剤。

【請求項3】 リン脂質中のリゾ型リン脂質の含量が、0.1～5％である請求項1記載のプロスタグランジンE₁リポ製剤。

【請求項4】 少なくとも、有効量のプロスタグランジンE₁、5～50w/v％のゴマ油、ゴマ油の1/100～1/2の重量のリン脂質、0.2～0.25w/v％の高級脂肪酸またはその塩および適量の水を含み、該リン脂質中のリゾ型リン脂質の含量が0.1～5％であることを特徴とする請求項1記載のプロスタグランジンE₁リポ製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、血管拡張作用および降圧作用を有するプロスタグランジンE₁リポ製剤（脂肪乳剤）に関し、さらに詳しくは、乳化安定性の改善されたプロスタグランジンE₁リポ製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 プロスタグランジンE₁（以下、「PGE₁」）と改すことがある）は、多くの哺乳動物において強い血管拡張作用を示すことが知られているが、PGE₁自身の化学的安定性の低さからその投与法や製剤化が困難であった。従来PGE₁の不安定さを改善するために、PGE₁に種々の化合物を添加して安定化する方法や、PGE₁のα-シクロデキストリン包接化合物が検討されてきた。

【0003】 最近、PGE₁は、肺、腎、肝などに存在する15-ヒドロキシデヒドロゲナーゼによって不活性化されるという欠点が認識され、この欠点を解決するためPGE₁の油基剤として大豆油を用いた静脈用脂肪乳剤が開発され（特公平1-57094号）、実際に市販されている。しかし、上記の大豆油を用いた脂肪乳剤における大きな問題点として、該脂肪乳剤の乳化安定性が悪いと貯蔵時に粒子径が大きくなり、末梢血管等の閉塞を生ずる可能性が挙げられていた。

【0004】 そこで、このような問題点を解決する技術として、油基剤として大豆油を用いる場合、リゾ型のリン脂質を含まないリン脂質を乳化剤として用いて、安定性の改善されたPGE₁の脂肪乳剤を調製する方法が開発されている（特公平2-101009号）。本発明者らは、ゴマ油を油基剤とし、上記技術で従来の大豆油のPGE₁脂肪乳剤と同様な乳化安定性を保持するPGE₁脂肪乳剤を調製しようとしたところ、この方法では十分な乳化安定性が得られなかった。

【0005】

2

【発明が解決しようとする課題】 このように、ゴマ油を用いるPGE₁脂肪乳剤においては、大豆油基剤についての前記技術を全く適用することができないため、ゴマ油を油基剤として用いるためには、独自の乳化安定性の改善法の確立が必要となっていた。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記問題点につき鋭意研究した結果、意外にも大豆油を油基剤とするPGE₁の脂肪乳剤とは逆に、ゴマ油を油基剤とするPGE₁脂肪乳剤においては、リゾ型のリン脂質を含むリン脂質を乳化剤として用いることにより該脂肪乳剤の安定性が改善されることを見出した。すなわち、特公平2-101009号では、油基剤として大豆油を用いた従来のPGE₁脂肪乳剤において、リゾ型のリン脂質を含むリン脂質を乳化剤として用いると該脂肪乳剤は3日間しか安定でないと報告されていたのであるが、ゴマ油を油基剤とする場合はこれと逆に、リゾ型リン脂質を含むリン脂質を用いた場合の方がむしろ安定性が高くなることを見出した。

【0007】 本発明は上記知見に基づき完成されたものであり、プロスタグランジンE₁、油基剤としてのゴマ油およびリゾ型リン脂質を含むリン脂質を含有することを特徴とするPGE₁リポ製剤を提供するものである。

【0008】 本発明の主剤であるPGE₁は、脂肪乳剤の形態および用途によって適宜増減できるが、一般には当該乳剤中に有効量添加すればよく、通常は100～0.2μg/ml程度添加すれば良い。

【0009】 本発明で油基剤として用いられるゴマ油としては、精製されたゴマ油が例示され、好ましくは、水蒸気蒸留法やカラム吸着などにより不純物を除去し、グリセライド（トリ、ジ、モノグリセライド）として98％以上、特に、99.8％以上の純度を有するゴマ油が挙げられる。

【0010】 本発明に用いられるリゾ型リン脂質を含むリン脂質は、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルイノシトール、リゾホスファチジルエタノールアミン等、特にリゾホスファチジルコリンで例示されるリゾ型リン脂質を含む卵黄レシチン、大豆レシチンなどの精製リン脂質である。

【0011】 このうち、精製リン脂質は、常法の有機溶媒による分画法によって調製することができる。すなわち、例えば卵黄レシチンを冷ヘキサン-アセトンに溶解し、攪拌下、徐々にアセトンを添加し、不溶物を濾別回収し、この操作を更にもう一度繰り返した後溶媒を留去することによって精製リン脂質を得ることができる。

【0012】 また、リン脂質にリゾ型リン脂質を含ませ、本発明のリン脂質を調製する方法としては、リン脂質の精製過程においてリゾ型リン脂質を攪拌方法（例えば適当量の吸着剤を用いる等）、適宜の量のリゾ型リン

脂質を添加する方法、またはリン脂質の一部を酵素処理等によりリゾリン脂質となす方法等が挙げられ、これら方法のいずれによってもよい。

【0013】リン脂質中のリゾリン脂質の含有量は、生体に投与するに当たって溶血等の毒性を示さない量以下で、乳化安定性が増す程度であればよく、通常抽出が可能な量存在せしめればよいが、通常は、0.1～5%程度が例示される。

【0014】本発明のプロスタグランジンE₁：脂肪乳剤は、主薬であるプロスタグランジンE₁の他、ゴマ油、リン脂質と水を適宜用い調製すればよく、必要に応じて後記の任意成分を用いることもできる。これら各成分の配合量の例としては、全量に対して有効量、即ち、通常は0.001～0.0001W/V%程度のプロスタグランジンE₁、通常1～30W/V%程度、好ましくは5～50W/V%程度のゴマ油、ゴマ油の1/100～1/2の重量のリン脂質（リゾリン脂質の含有量が0.1～5%）、必要により0.2～0.25W/V%の乳化補助剤として的高級脂肪酸および適量の水が挙げられる。

【0015】本発明の脂肪乳剤には、本発明の効果を損ねないかぎりにおいて、乳化補助剤や、その他乳化安定剤、高分子物質、等張化剤、抗酸化剤なども添加できる。

【0016】乳化補助剤として、必要により炭素数12～20の直鎖状または分枝状の不飽和を含んでもよい高級脂肪酸またはその塩を添加してもよく、該高級脂肪酸としては、例えば、オレイン酸、ステアリン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸等が例示され、特に好ましくはオレイン酸が挙げられる。該高級脂肪酸の塩としては生理的に受け入れられる塩が好ましく、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）や、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩等）などを用いればよい。高級脂肪酸またはその塩の添加量は、用いるリン脂質中のホスファチジルエタノールアミンの含量によって適宜の量を選択すればよく、高級脂肪酸またはその塩の添加量が過過ぎたり、またはホスファチジルエタノールアミンの含量が高過ぎると、本発明の脂肪乳剤の乳化安定性は良好となるものの、PGE₁の安定性（残存率）は低下する。例えばオレイン酸を0.2～0.25%程度添加する場合にはホスファチジルエタノールアミンの含量が2%以下、好ましくは0.1～1%程度のリン脂質を用いればよく、オレイン酸を添加しないか少量の場合にはホスファチジルエタノールアミンの含量を2～5%のリン脂質を用いればよい。

【0017】乳化安定剤としては、例えば、コレステロールやホスファチジン酸等が例示され、これらは医薬用として使用可能なものであれば使用でき、通常コレステロールは、全量に対して0.5W/V%以下、好ましくは0.1W/V%以下の量を添加すればよく、ホスファチジン酸は通常、5W/V%以下、好ましくは1W/V

%以下の量を添加すればよい。

【0018】また、高分子物質としては、アルブミン、デキストラン、ビニル重合体、非イオン性界面活性剤、ゼラチン、ヒドロキシエチル澱粉等が例示され、これらは通常PGE₁：1重量部に対して0.1～5重量部、好ましくは0.5～1重量部を添加すればよく、アルブミンとしては抗原性の問題からヒト由来のものが好ましく、ビニル重合体としてはポリビニルピロリドンなどが具体的には好ましい例として挙げられ、非イオン性界面活性剤としては、ポリアルキレングリコール（例えば平均分子量1000～10000、好ましくは4000～6000のポリエチレングリコール）、ポリオキシアルキレン共重合体（例えば平均分子量1000～2000、好ましくは6000～10000のポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体）、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（例えば硬化ヒマシ油ポリオキシエチレン（20）エーテル、同（40）エーテル、同（100）エーテル等）、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体（例えばヒマシ油ポリオキシエチレン（20）エーテル、同（40）エーテル、同（100）エーテル等）などが例示される。

【0019】さらに等張化剤としては、グリセリン、ブドウ糖などが例示され、製剤が280～300mOsmに調整し得る適宜の量を添加すればよく、例えばグリセリンの場合には、1.7～2.7W/V%程度、好ましくは2.2～2.6W/V%程度が例示される。

【0020】抗酸化剤としては、例えばビタミンC、安息香酸、クエン酸及びその塩、ジブチルヒドロキシルエーテル、ジブチルヒドロキシアニソール、α-トコフェロール、D-ソルビトール等が挙げられる。

【0021】本発明の脂肪乳剤の製造に当たっては、例えば、所定量の油基剤（例えば、高純度精製ゴマ油）に、PGE₁、リン脂質および必要に応じてその他前記の種々の添加剤（例えば、グリセリン等）などを適宜添加し、さらに適量の水を加えて常用のホモミキサーやホモナイザー、例えば加圧噴射型ホモナイザー、超音波ホモナイザー等を用いて均質化処理をすることにより乳剤を調製すればよい。PGE₁を添加するに際しては、予めPGE₁を極微量の無毒性の無水有機溶媒（好ましくは無水エタノール等）に溶解した上で添加してもよい。

【0022】またその他の製造法として、ゴマ油基剤にリン脂質等を添加し、適量の水を加え、前記の方法で乳剤とした後、無毒性の無水有機溶媒（好ましくは無水エタノール等）に溶解した所定量のPGE₁をこの乳剤に添加混合して、前記有機溶媒を除去することにより本願のPGE₁脂肪乳剤を製造する方法が挙げられる。この場合に油相中に少量の水を添加することにより先ず油中水型分散液を調整し、次いでこれを本願の水中型乳剤に転相することもできる。また、製造の都合や目的に

よっては、脂肪乳剤の生成後に安定化剤、等張化剤などの添加剤を加えてもよい。

【0023】 斯くして得られたPGE₁脂肪乳剤は、適宜の粒径を有する粒子とさせ得るが、医薬としては、副作用の発生が防止されることから、その平均粒径を500nm以下、特に100~400nm程度とすることが好ましい。

【0024】 また、例えば、ホウケイ酸ガラスやソーダ石灰ガラスにて成形された容器内に水や酸が作用すると、その表面からのアルカリ成分の溶出等の外的要因により、水溶液組成物のpHの変動を生ずる場合がある。

このような場合には、容器表面のアルカリ成分を選択的に洗浄、除去した脱アルカリ処理容器に充填すれば、本発明のPGE₁脂肪乳剤は極めて安定な製剤とすることができる。脱アルカリ処理容器の好ましい例は、脱アルカリ処理を施したガラス等の容器、さらに具体的には脱アルカリ処理を施したガラスアンプルであり、その調製法としては、例えば250~800℃程度の高温状態のガラス表面に亜硫酸ガスや硫酸アンモニウム等の水溶性イオウ酸化物を接触させて、表面のアルカリ成分を微細な硫酸塩結晶となし、その後洗浄する方法が例示される。

【0025】 本発明の脂肪乳剤は、例えば注射など非経口の投与経路、特に静脈投与によることが好ましい。本発明の脂肪乳剤の好ましい投与は、例えばPGE₁として1~100μg程度の量を、0.02~0.2ng/kg/分の割合で1日1回静脈内に持続注入することである。

【0026】

【実施例】 以下に本発明に関する具体的な実施例および参考例を挙げるが、本発明はこれらによって何等限定されるものではない。

*【0027】 実施例 1

精製卵黄レシチン（旭化成社製）にリゾレシチン（前記精製卵黄レシチンを東洋醸造社製ホスホリパーゼAにて処理したもの）を添加しリン脂質（リン脂質中のリゾレシチン含量；3%、ホスファチジルエタノールアミン含量；1%）を予め調製した。

【0028】 プロスタグランジンE₁ 2mgを、無水エタノール（和光純薬製、試薬特級）200μlに溶解し、日本薬局方ゴマ油（小堺製薬社製）40gに混合し、これに上記リン脂質4.8g、濃グリセリン（和光純薬製、試薬特級）10g、およびオレイン酸0.8g（0.2%）を加え、さらに蒸留水を加えて全量を400gとした。これを5℃で、オートホモミキサーを用い、10000rpmで20分間粗乳化を行った後、加圧噴射型ホモジナイザー（商品名：マントンゴクリン）にて、30℃以下、460kg/cm²、パス回数20回の乳化条件にて細乳化を行い、平均粒子径227nmの透明感のある白色脂肪乳剤300gを得た。

【0029】 実施例 2

実施例1に用いたリン脂質の代わりに、リン脂質中のリゾレシチン含量；3%、ホスファチジルエタノールアミン含量；0.1%に調製したリン脂質を用い、以下実施例1と同様にして白色のプロスタグランジンE₁脂肪乳剤（平均粒子径227nm）300gを得た。

【0030】 試験例

実施例1および2のPGE₁脂肪乳剤について、25℃で180回/分（振幅10cm）の振盪を2週間おこなひ、乳剤の相分離の有無を調べた。この結果を表1に示すが、本発明品は何れも分離せず、安定性が良好であった。なお振盪試験の評価は、-：分離なし、±：わずかに分離、+：分離の3段階により行った。

【0031】

表 1

	開始時	1週間後	2週間後
実施例1	-	-	-
実施例2	-	-	-

【0032】

【発明の効果】 本発明のPGE₁脂肪乳剤は優れた乳化安定性を有するので、貯蔵時に乳化粒子の粒子径が大きい

40 なることはなく、血管拡張作用および降圧作用を有する安全なPGE₁製剤として使用することができる。以上

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵
A61K 47/24

識別記号 庁内整理番号
H 7329-4C

F 1

技術表示箇所